



Il ruolo dei glucosinolati nei tumori gastrointestinali: dalla prevenzione alla terapia

Aprile 2025

Il cancro coloretale (CCR) è il tipo più comune di cancro gastrointestinale (GI), il terzo tipo di cancro più comune e la seconda causa di mortalità correlata al cancro in tutto il mondo.

I fattori di rischio noti come promotori dello sviluppo del CRC includono l'assunzione di alcol o il fumo, la mancanza di esercizio fisico e le cattive abitudini alimentari, vale a dire una dieta composta principalmente da cibi lavorati, carne rossa, grassi di origine animale e scarso consumo di verdure, frutta, fibre e calcio.

Una strategia di prevenzione comune a tutti i tumori GI è quella di implementare una dieta e uno stile di vita più sani, che mantengano l'omeostasi intestinale influenzando positivamente il microbiota intestinale. Pertanto, la review del 2022 [The Role of Glucosinolates from Cruciferous Vegetables \(Brassicaceae\) in Gastrointestinal Cancers: From Prevention to Therapeutics](#) mira a discutere il potenziale terapeutico e/o preventivo alla base del consumo di verdure crucifere nei tumori gastrointestinali, con particolare attenzione ai glucosinolati.

La famiglia delle Brassicaceae

Le piante da fiore della famiglia delle *Brassicaceae*, dal nome celtico *bresic* (cavolo), nota anche come *Cruciferae* per l'aspetto cruciforme del fiore, è composta da oltre 300 generi e circa 4000 specie presenti in tutti i continenti ad eccezione dell'Antartide, il che la rende una delle più grandi famiglie di piante conosciute. Le *Brassicaceae* includono la specie *Brassica oleracea*, che comprende alcune verdure commestibili popolari come i broccoli (var. *italica*), i cavoletti di Bruxelles (var. *gemmifera*), il cavolo cappuccio (var. *capitata*), il cavolfiore (var. *botrytis*) e il cavolo riccio (var. *sabellica*). Altre specie commestibili includono la rapa (*Brassica rapa*), il ravanello (*Raphanus sativus*), la senape (*Sinapis alba*), la senape nera (*Brassica nigra*) e la colza (*Brassica napus*).

Oltre al loro uso culinario, la medicina tradizionale ha esplorato il potenziale della famiglia delle *Brassicaceae* verso la prevenzione e il trattamento di un gruppo eterogeneo di malattie acute o croniche, in particolare cancro e sindrome metabolica.

I glucosinolati

I glucosinolati sono i metaboliti secondari più studiati nella composizione delle *Brassicaceae*, presenti in grandi quantità nei broccoli, nel cavolo nero e nei cavoletti di Bruxelles. I glucosinolati sono anioni idrosolubili costituiti da due parti: una comune frazione di beta-D-tioglucoosio e una catena laterale agliconica variabile derivata da amminoacidi, con quest'ultima contenente (o meno) una catena laterale alifatica, aromatica o indolica.

I glucosinolati vegetali non sono biologicamente attivi fino a quando non vengono idrolizzati dalla **mirosinasi** a seguito di danni alla pianta (mediante tecniche di lavorazione o masticazione) rilasciando beta-tioglucoosidasi oppure tramite l'azione del microbiota intestinale. Da questi processi si formano alcuni prodotti di degradazione, tra cui gli **isotiocianati (ITC)** e gli **indoli**.

Fitoprodotti delle Brassicaceae ad azione antitumorale

Le proprietà antitumorali delle *Brassicaceae* nei tumori gastrointestinali e in altri tipi di tumore sono principalmente collegate a composti bioattivi derivanti dall'idrolisi dei glucosinolati da parte della mirosinasi. Attualmente, i prodotti di degradazione più studiati sono appunto gli **ITC** e gli **indoli**.

Gli ITC sono fitochimici pungenti con potenziale anticancerogeno che influenzano il sapore e l'odore delle verdure delle *Brassicaceae*. Il loro meccanismo d'azione include il mantenimento di bassi livelli di stress ossidativo sistemico, l'inibizione dell'angiogenesi e della progressione del ciclo cellulare e la promozione dell'apoptosi delle cellule cancerose.

In particolare, il **sulforafano** è un potente ITC naturale che presenta attività antiossidanti e antitumorali. Il sulforafano combinato con cisplatino, gemcitabina, doxorubicina o 5-fluorouracile ha portato a potenziare l'effetto antitumorale dei farmaci, con una maggiore tossicità, apoptosi e inibizione del potenziale di auto-rinnovamento delle cellule MIA-PaCa2, risparmiando al contempo le cellule normali. Inoltre, il **fenetile isotiocianato (PEITC)** modula l'espressione di diversi geni coinvolti nella progressione e nello sviluppo del

cancro, vale a dire geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nella risposta antiossidante, nelle metastasi e nell'apoptosi.

I glucosinolati indolici includono l'**indolo-3-carbinolo (I3C)** e il **3,30-di-indolilmetano (DIM)**. L'I3C è un prodotto di degradazione della glucobrassicina, presente in numerose verdure del genere Brassica. Il suo uso preventivo e terapeutico è stato studiato contro il cancro del colon-retto e altri tipi di tumore come il cancro alla prostata e il cancro al seno. Il DIM è un prodotto indolico non che è stato studiato come candidato antitumorale per il cancro gastrico.

Uno studio ha scoperto che DIM previene la crescita di tumori maligni gastrici in vitro e in vivo in modo dose-dipendente. Gli autori hanno anche riportato un nuovo meccanismo di modulazione dell'autofagia operato dal DIM, ovvero la up-regolazione di miR-30e, che inibisce la traduzione del gene correlato all'autofagia ATG5. ATG5 viene attivato e forma un complesso essenziale per il processo di autofagia, contribuendo alla formazione dell'autofagosoma. Pertanto, attraverso la modulazione dell'autofagia, la proliferazione delle cellule del cancro gastrico è ostacolata.

Oltre agli effetti sopra descritti, è stato anche dimostrato che il trattamento con prodotti bioattivi a base di glucosinolati porta alla regolazione dei miRNA (microRNA), all'arresto del ciclo cellulare e alla modulazione dell'espressione del recettore ormonale come meccanismi diretti di azione contro lo sviluppo del tumore.

Effetti dei glucosinolati sul microbiota intestinale

Come accennato in precedenza, uno squilibrio nel microbiota intestinale può portare allo sviluppo e alla progressione di tumori, come quelli che colpiscono il tratto gastrointestinale. Pertanto, mantenere l'omeostasi del microbioma intestinale è fondamentale per evitare infiammazioni croniche, disbiosi e una barriera intestinale indebolita, fattori che possono anche guidare la carcinogenesi.

La composizione della flora del microbiota intestinale può essere migliorata dall'ingestione di verdure crocifere. È noto che la dieta influenza notevolmente la composizione del microbiota intestinale e la sua capacità di convertire i glucosinolati in metaboliti bioattivi.

Il consumo di una dieta comprendente broccoli, cavoli, cavolfiori e cavoli rossi e verdi è stato studiato rispetto a una dieta basale e ha riscontrato una differenza significativa nella comunità intestinale.

In particolare, *Alistipes putredinis*, *Eggerthella* spp., *Eubacterium hallii* e *Phascolarctobacterium faecium* sono stati identificati in modo univoco a seguito dell'assunzione di verdure crocifere. Inoltre, uno studio precedente ha scoperto che il consumo di broccoli ha ridotto l'abbondanza relativa di *Firmicutes* del 9% e favorito un aumento dell'abbondanza di *Bacteroidetes* e *Bacteroides* rispettivamente del 10% e dell'8%, rispetto al gruppo di controllo.

Strategie tecnologiche per migliorare la stabilità e la bioefficacia dei composti attivi delle Brassicaceae

Quando le verdure vengono cotte, la concentrazione dei loro componenti chimici tende a diminuire. Per esempio, la biodisponibilità dell'ITC diminuisce a causa dell'ebollizione e della cottura al microonde e la quantità di sulforafano diminuisce del 20% dopo la cottura a vapore, del 36% dopo la frittura in padella e dell'88% dopo l'ebollizione. Pertanto, è fondamentale prevenire la degradazione di questi composti bioattivi delle crocifere durante la cottura, la digestione umana e le condizioni di conservazione.

Ci sono ancora pochi studi che consentono di aumentare la bioaccessibilità e la biodisponibilità di questi prodotti. Tuttavia, negli ultimi dieci anni, la comunità scientifica ha focalizzato la propria attenzione sull'aumento della bioefficienza delle piante crocifere e dei loro composti sviluppando diverse metodiche estrattive che riescono a concentrare al meglio i composti attivi e anche attraverso approcci di micro- e nanotecnologia, in modo da poter produrre integratori alimentari di reale efficacia.